ASSISTÊNCIA DE **ENFERMAGEM AO PACIENTE ONCOLÓGICO:**

COMPLICAÇÕES PÓS QUIMIOTERAPIA

Débora Cristina Aleixo Lara
Jéssica dos Santos Guedes
Davi da Silva Nascimento
Kamila Rocha Fernandes Lima
Karisia Karen Ricarte Lô
Isabella Mayara Cleide Diana Mariana Nepomuceno de Souza

Atena Editora
Ano 2024

O conteúdo do texto e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

Assistência de enfermagem ao paciente oncológico: complicações pós quimioterapia

Diagramação: Ellen Andressa Kubisty
Correção: Jeniffer dos Santos
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

A848 Assistência de enfermagem ao paciente oncológico: complicações pós quimioterapia / Débora Cristina Aleixo Lara, Jéssica dos Santos Guedes, Davi da Silva Nascimento, et al. – Ponta Grossa – PR: Atena, 2024.

Outras autoras
Kamila Rocha Fernandes Lima
Karisia Karen Ricarte Lô
Isabella Mayara Cleide Diana Mariana Nepomuceno de Souza

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-258-2435-2
DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.352241004

1. Câncer - Tratamento. 2. Oncologia. 3. Quimioterapia. 4. Saúde pública. I. Lara, Débora Cristina Aleixo. II. Guedes, Jéssica dos Santos. III. Nascimento, Davi da Silva. IV. Título.

CDD 616.992

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao conteúdo publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que o texto publicado está completamente isento de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access, desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce,* ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

PREFÁCIO

O câncer é o maior problema de saúde pública do mundo, com importante impacto epidemiológico, social e econômico. Segundo dados do INCA são estimados para o triênio de 2023 a 2025, no Brasil, 704 mil novos casos de câncer. A quimioterapia ainda é um dos tratamentos mais utilizados para neoplasias, porém seus efeitos colaterais interferem na continuidade da assistência e também na qualidade de vida do paciente.

Conhecer as toxicidades provenientes da quimioterapia é essencial para direcionar a assistência, tornando-a mais individual e humanizada. A enfermagem tem importante papel nisso, levantando dados estatísticos e identificando precocemente os sinais de toxicidade.

Diante disso, este livro surge com o intuito de expandir o conhecimento acerca das complicações provenientes da quimioterapia, possibilitando intervenção precoce e tratamento adequado. Para isso, foi estruturado em dois capítulos: Incidência e impactos da neutropenia febril em pacientes com tumores hematológicos hospitalizados; e Monitoramento e avaliação da toxicidade hematológica relacionada à quimioterapia em pacientes com câncer colorretal.

Indubitavelmente, esse é um tema muito extenso, mas esperamos possibilitar debates para aprimorar a qualidade da assistência de saúde, com um olhar mais holístico e atento as necessidades de cada paciente.

Débora Cristina Aleixo Lara

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1

MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE HEMATOLÓGICA RELACIONADA À QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL

Data de aceite: 01/03/2024

Débora Cristina Aleixo Lara
Hospital Universitário de Brasília – UnB-HUB (EBSERH)
Brasília - Distrito Federal
http://lattes.cnpq.br/4438692045514900

Jéssica dos Santos Guedes
Pesquisadora Fiocruz Brasília
Brasília- Distrito Federal
http://lattes.cnpq.br/5946748491385685

Davi da Silva Nascimento
Hospital Universitário de Brasília – UnB-HUB (EBSERH)
Brasília - Distrito Federal
http://lattes.cnpq.br/3481499555648959

Kamila Rocha Fernandes Lima
Hospital Universitário de Brasília – UnB-HUB (EBSERH)
Brasília - Distrito Federal
http://lattes.cnpq.br/2199327574422142

Karisia Karen Ricarte Lô
Hospital Universitário de Brasília – UnB-HUB (EBSERH)
Brasília - Distrito Federal
http://lattes.cnpq.br/9225020672819410

Isabella Mayara Cleide Diana Mariana Nepomuceno de Souza
Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal
Brasília- Distrito Federal
http://lattes.cnpq.br/0638769864739095

RESUMO: Câncer colorretal é uma neoplasia que acomete os segmentos do intestino grosso. O tratamento depende do tamanho, localização, extensão e estado geral do paciente, sendo quimioterapia uma das modalidades utilizadas. Os quimioterápicos podem gerar diversas toxicidades, sendo a hematotoxicidade uma das mais comuns e fatais. O trabalho tem como objetivo identificar a ocorrência de toxicidade hematológica relacionada à administração de quimioterápicos em pacientes com câncer colorretal. Além, de identificar o perfil dos pacientes; os protocolos quimioterápicos utilizados neste diagnóstico; e demonstrar o impacto da toxicidade hematológica. Trata-se de um estudo descritivo, longitudinal e de caráter retrospectivo. A amostra foi constituída por pacientes com câncer colorretal que iniciaram tratamento entre janeiro e dezembro de 2020. Para a coleta de

dados foram formuladas fichas de caracterização do paciente e monitoramento dos exames laboratoriais. A análise foi feita de forma descritiva com as variáveis apresentadas por meio de frequências e proporções, sendo utilizado Teste de Qui-quadrado x^2 de Pearson e o Teste Exato de Fisher. Os princípios éticos em pesquisas com seres humanos foram respeitados. A amostra foi constituída por 145 pacientes. Em relação ao perfil, houve predominância do sexo masculino (52.4%), estando a maioria NA faixa etária de 60 a 69 anos (31.7%) e consumindo álcool, tabaco ou ambos (51%). O diagnóstico mais prevalente foi Adenocarcinoma de cólon (52,4%), com 40% dos casos diagnosticados em estágio IV. A toxicidade hematológica esteve presente em 44 pacientes (30,3%), sendo a trombocitopenia encontrada com maior frequência (56,8%). Em relação aos protocolos, os pacientes que fizeram uso de XELOX e MFLOX, tiveram maior chance de desenvolver toxicidade hematológica. Devido a toxicidade houve atraso na administração do próximo ciclo (38,6%), combinado com redução da dose (22,7%), havendo ainda troca de protocolo ou suspensão da quimioterapia em 9% de casos.
PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias colorretais; Antineoplásicos; Toxicidade; Hematologia; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.

MONITORING AND EVALUATION OF CHEMOTHERAPY-RELATED HEMATOLOGIC TOXICITY IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

ABSTRACT: Colorectal cancer is a neoplasm that affects the segments of the large intestine. Treatment depends on the size, location, extension and general condition of the patient, chemotherapy being one of the modalities used. Chemotherapy drugs can generate a series of toxicities, with hematological toxicity being one of the most common and fatal. The study aims to identify the occurrence of hematological toxicity related to the administration of chemotherapy in patients diagnosed with colorectal cancer. In addition to identifying the profile of patients; survey the chemotherapy protocols used in the treatment of colorectal cancer; and understand the impact of hematologic toxicity. This is a descriptive, longitudinal and retrospective study. The sample consisted of patients with colorectal cancer who started outpatient chemotherapy treatment between January and December 2020. For data collection, a patient characterization form and monitoring the results of laboratory tests were created. The analysis was performed descriptively with the variables presented through frequencies and proportions, using Pearson's chi-square test x2 and Fisher's exact test. Ethical principles in research with human beings were respected. The final sample consisted of 145 patients. Regarding the profile, there was a predominance of males (52.4%), with the aged between 60 and 69 years (31.7%) and consuming alcohol, tobacco or both (51%). The most prevalent diagnosis was colon adenocarcinoma (52.4%), with 40% of cases already diagnosed in stage IV. Hematological toxicity was present in 44 patients (30.3%), with thrombocytopenia being found more frequently (56.8%). Regarding the protocols, patients who used XELOX and MFLOX had a greater chance of developing hematological toxicity. Due to toxicity, there was a delay in the administration of the next cycle (38.6%), combined with a reduction in the dose (22.7%), with a change of protocol or suspension of chemotherapy in 9% of cases.
KEYWORDS: Colorectal neoplasm; Chemotherapy; Toxicity; Hematology; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions.

INTRODUÇÃO

O câncer é um distúrbio caracterizado pelo crescimento desordenado das células, podendo se disseminar para outros tecidos e órgãos. Representa hoje uma das maiores causas de mortalidade em todo o mundo (INCA, 2019). No período entre 2020-2022, no Brasil, são esperados 625 mil novos casos de câncer, o que reforça seu forte impacto epidemiológico e social (INCA, 2019).

O câncer colorretal é uma neoplasia que acomete os segmentos do intestino grosso (cólon, reto e ânus), possuindo altas taxas de incidência e morbimortalidade (MENEZES *et al.*, 2016). No Brasil, estimam-se, para cada ano do triênio de 2020-2022, 20.520 casos de câncer de cólon e reto em homens e 20.470 em mulheres, sendo que em 2020, o câncer colorretal foi o segundo tipo de câncer mais frequente em ambos os sexos excetuando os casos de câncer de pele não melanoma (INCA, 2019).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer colorretal incluem o consumo excessivo de bebidas alcoólicas; dieta baseada em gorduras animais; tabagismo; obesidade; sedentarismo; idade acima dos 50 anos e histórico familiar (DA SILVA; ERRANTE, 2017). Aproximadamente 25% dos pacientes apresentam metástases no momento do diagnóstico e cerca de 50% desenvolverão metástase ao longo do seguimento, sendo que a metástase hepática é a mais comum, afetando diretamente o prognóstico, tendo responsabilidade em cerca de 2/3 dos óbitos (LUPINACCI *et al.*, 2013). Os dados ainda mostram que 70% dessas neoplasias poderiam ser prevenidas (RODRIGUES *et al.*, 2016). Esses números reforçam a importância da prevenção e do diagnóstico precoce.

O tratamento do câncer colorretal depende do tamanho, localização, extensão do tumor e estado geral do paciente (RODRIGUES *et al.*, 2016). Existem diferentes modalidades terapêuticas para seu tratamento, podendo ser cirurgia (curativa ou paliativa), quimioterapia, radioterapia e terapia-alvo molecular, que podem ser usadas isoladas ou em associação (DA SILVA; ERRANTE, 2017).

Dentre as modalidades de tratamento disponíveis para o câncer, a quimioterapia é conhecida por seus efeitos colaterais. Embora tenha sua eficácia comprovada, com diversos protocolos e associações, os quimioterápicos ainda representam um dos grupos farmacológicos mais tóxicos conhecidos. Administram-se medicamentos objetivando a destruição das células malignas, mas por agir de forma sistêmica, atinge indiscriminadamente todas as células do organismo, especialmente as de proliferação acelerada, o que gera os efeitos adversos (RODRIGUES *et al.*, 2016).

O tratamento quimioterápico pode trazer uma série de alterações físicas (náuseas; mudanças no padrão gastrointestinal; dores de cabeça e musculares, mudanças no apetite e padrão de sono, cansaço, queda na resistência, lesões na mucosa oral, e alopécia); emocionais (alterações de humor, medo, angústia, tristeza, depressão); e comportamentais (alterações de papéis e relações, isolamento social). Essas alterações físicas impactam

fortemente a qualidade de vida do paciente e estão altamente ligadas à toxicidade dos quimioterápicos (NÓIA *et al*., 2015; SETTE; GRADVOHL, 2014).

A toxicidade da quimioterapia pode ser dividida em doze tipos: toxicidade gastrointestinal, hematológica, cardiotoxicidade, toxicidade pulmonar, hepatotoxicidade, neurotoxicidade, disfunção reprodutiva, toxicidade nos rins e na bexiga, alterações metabólicas, toxicidade dermatológica, reações alérgicas e anafilaxia (ARAÚJO *et al*, 2020).

A toxicidade hematológica é uma das mais comuns e mais fatais, aumentando significativamente os riscos de morbidade e mortalidade. A hematopoiese é um processo caracterizado por alta proliferação celular e atividade mitótica, característica essa, que faz com que a medula óssea seja extremamente suscetível aos efeitos dos quimioterápicos, uma vez, que essas drogas são mielossupressoras, dificultando o processo de reposição dos elementos do tecido sanguíneo (ARAÚJO *et al*, 2020; FUCHS; WANNMACHER, 2017).

Em detrimento dessa realidade, os pacientes podem desenvolver leucopenia, trombocitopenia ou anemia, características da toxicidade hematológica. Alterações sanguíneas representam um fator limitante da dose da quimioterapia e do tempo de ciclagem, além de ser a toxicidade com maior potencial de letalidade (SANTOS, 2019).

Sendo assim, o estudo se justifica por contribuir para a construção do conhecimento na área oncológica acerca da toxicidade hematológica decorrente da quimioterapia no câncer colorretal, permitindo o direcionamento de ações para prevenção, diagnóstico e tratamento desses efeitos e o empoderamento do paciente para realização do autocuidado. Reconhecer, prevenir e controlar esses efeitos permite melhora na qualidade de vida do paciente e na adesão ao tratamento.

OBJETIVO GERAL

Identificar a ocorrência de toxicidade hematológica relacionada à administração de quimioterápicos em pacientes com diagnóstico de câncer colorretal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar o perfil clínico e sociodemográfico dos pacientes;
- Determinar os protocolos quimioterápicos utilizados com maior frequência no tratamento do câncer colorretal;
- Demonstrar o impacto da toxicidade hematológica no tratamento oncológico.

MÉTODO

Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo descritivo, longitudinal e de caráter retrospectivo. Foi realizado na assistência ambulatorial de um hospital de referência para tratamento oncológico em Brasília- Distrito Federal. A coleta de dados se deu no período de 6 meses, de junho a novembro de 2021.

Amostra

A amostra foi constituída por pacientes com diagnóstico de câncer colorretal que iniciaram tratamento quimioterápico ambulatorial entre os meses de janeiro a dezembro de 2020. Como critérios de inclusão foram definidos: idade acima de 18 anos, e pacientes que estavam iniciando o primeiro ciclo de quimioterapia neoadjuvante, adjuvante ou definitiva. Foram excluídos os pacientes que apresentavam distúrbios hematológicos prévios, que possuíam dados incompletos em prontuário ou que já haviam realizado quimioterapia em algum período anterior a 2020.

Coleta de dados

Para a coleta de dados foi formulado uma ficha de caracterização do paciente. As variáveis de caracterização da amostra coletadas foram sexo e idade; e as variáveis clínicas buscavam conhecer a localização do tumor, estadiamento da doença (categorizado em I, II, III e IV), estilo de vida (etilismo e tabagismo), combinações de outros tratamentos (cirurgia e radioterapia), esquemas antineoplásicos utilizados e periodicidade dos ciclos (7, 15, 21 ou 28 dias).

Para o levantamento da toxicidade hematológica foi formulado uma ficha de monitoramento dos resultados dos exames laboratoriais realizados rotineiramente no serviço, anterior à administração da quimioterapia. Os dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais foram obtidos a partir do prontuário eletrônico do paciente (PEP).

Análise estatística

Foi realizada uma análise descritiva na qual todas as variáveis foram apresentadas por meio de frequências (f) e proporções (%). E para verificar possíveis diferenças entre os pacientes quanto a localização do tumor (cólon ou reto) foi utilizado o Teste de Qui-quadrado x^2 de Pearson e o Teste Exato de Fisher. Todas as análises foram realizadas utilizando o software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 23.0. O nível de significância considerado foi p- valor ≤0,05.

Considerações éticas

Para a realização deste estudo foram obedecidas as regras da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/2012 para as pesquisas envolvendo seres humanos e houve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa local, com Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 34449720.8.0 000.8153 (número do Parecer: 4.206.295).

RESULTADOS

Foram selecionados 281 pacientes com diagnóstico de câncer colorretal que fizeram quimioterapia ambulatorial no ano de 2020. Entre esses, 112 pacientes já haviam realizado tratamento quimioterápico em períodos anteriores ao selecionado, 15 pacientes possuíam dados incompletos em relação a dados laboratoriais no prontuário, o que impossibilitou a coleta de dados; enquanto 9 apresentavam metástase colorretal, mas com outro sítio primário. Desta forma, a amostra final foi constituída por 145 pacientes.

Dentre esses, houve predominância do sexo masculino (52.4%), com idades que variam de 29 a 82 anos, estando a maioria entre a faixa etária de 60 a 69 anos (31.7%), com a média de idade de 59,2 anos. Os dados referentes a sexo, idade e consumo de álcool e tabaco estão listados na Tabela 1. Pode-se observar a prevalência de tabagistas e etilistas, sendo que 51% dos pacientes consumiam álcool, tabaco ou ambos. A ausência de informações em prontuário com relação aos hábitos de vida gerou uma parcela importante de desconhecimento com relação a essa variável (18.6%).

Tabela 1 - Caracterização dos pacientes com câncer colorretal (n=145) Brasília, 2021.

Variáveis	N	%
Sexo		
Feminino	69	47,6%
Masculino	76	52,4%
Idade		
Abaixo de 40 anos	10	6.9%
De 40 a 49 anos	24	16.5%
De 50 a 59 anos	33	22.7%
De 60 a 69	46	31.7%
De 70 a 79 anos	26	18.1%
Acima de 80 anos	6	4,1%
Hábitos de vida		
Somente alcoolismo	18	12.4%
Somente tabagismo	24	16.6%
Consumo de álcool e tabaco	32	22.1%
Ausência de hábitos nocivos	44	30,3%
Ausência de dados	27	18.6%

Fonte: elaborada pelos autores (2021).

O diagnóstico mais prevalente foi de Adenocarcinoma de cólon (52,4%), com 40% dos casos já diagnosticados em estágio IV, tendo prevalência de metástase única hepática, seguida de peritoneal e pulmonar, além de uma parcela importante apresentando ocorrência de acometimento metastático em mais de um órgão, conforme dados demonstrados na Tabela 2. Em relação ao tratamento, em conjunto com a quimioterapia, houve prevalência do tratamento cirúrgico (63,4%), acompanhado de radioterapia em 14,4% desses casos. A quimioterapia foi tratamento único em apenas 10,3% das vezes.

Tabela 2 - Caracterização do diagnóstico e tratamento de câncer colorretal (n=145), Brasília, 2021.

Variáveis	N	%
Localização		
Câncer de Cólon	76	52,4%
Câncer de Reto	69	47,6%
Estadiamento		
Estádio I	4	2,8%
Estádio II	20	13,8%
Estádio III	63	43,4%
Estádio IV	58	40%
Metástase (estádio IV)		
- Única	37	25,5%
Hepática	23	15,9%
Peritônio	8	5,5%
Pulmonar	5	3,4%
Óssea	1	0,7%
- Múltipla	21	14,5%
Tratamento		
Quimioterapia	15	10,3%
Quimioterapia e cirurgia	71	49%
Quimioterapia e Radioterapia	38	26,2%
Quimioterapia, cirurgia e radioterapia	21	14,5%

Fonte: elaborada pelos autores (2021).

Foram utilizados oito protocolos quimioterápicos para tratamento ambulatorial do câncer colorretal, compreendendo cinco diferentes drogas combinadas ou isoladamente. A monodroga mais utilizada foi a Capecitabina, prescrita para 54 pacientes (37,2%) e o protocolo mais presente foi o Xelox, utilizado em 69 casos (47,6%), sendo que apenas 86 pacientes (59,6%) fizeram uso de somente um protocolo. Os protocolos quimioterápicos utilizados foram: Capecitabina e Oxalipatina (Xelox); Oxaliplatina e Fluoruracila -5FU- (Mflox); Irinotecano e 5FU (IFL); Irinotecano, 5FU em bolus e 5FU em infusão contínua (Folfiri); Capecitabina e Irinotecano (Mxeliri); além, de Capecitabina, Cisplatina e 5FU isoladamente.

A toxicidade hematológica esteve presente em 44 pacientes (30,3%), sendo que 7 (15,9%) deles apresentaram mais de uma alteração hematológica. A trombocitopenia foi a alteração encontrada com maior frequência (56,8%), seguido da anemia (47,7%), e tendo a leucopenia a menor incidência, sendo manifestada em apenas 6 pacientes (13,6%), esses dados, juntamente com os protocolos e tipo de tratamento utilizados por esses pacientes estão demonstrados na tabela 3.

Dentre os pacientes que desenvolveram toxicidade hematológica, houve predominância do sexo masculino (n=24, 55%), sendo a faixa etária de 60 a 69 anos a mais afetada (n=15; 34), dados esses que não encontraram significância. Pode-se observar também a prevalência de pacientes diagnosticados em estádio IV (n=27, 61%), com valor de p= 0,05.

Tabela 3 - Tratamento, protocolos utilizados e os principais efeitos da toxidade hematológica no manejo do adenocarcinoma de cólon e reto (n=44), Brasília, 2021.

Características	Amostra geral (n= 44)	Adenocarcinoma de Cólon (n=32)	Adenocarcinoma de Reto (n=12)	p-valor
Tratamento, (f) %				
Apenas quimioterapia	10 (23)	7 (22)	3 (25)	
Cirurgia	23 (52)	21 (66)	2 (17)	
Radioterapia	7 (16)	3 (9)	4 (33)	<0,01*
Radioterapia associada a cirurgia	4 (9)	1 (3)	3 (25)	
Protocolo, f (%)				
5FU	2 (5)	2 (6)	0	
Folfox	2 (5)	1 (3)	1 (8)	
mFLOX	11 (25)	9 (28)	2 (17)	
Xeloda	4 (9)	2 (6)	2 (17)	0,59
Xelox	25 (56)	18 (57)	7 (58)	
Toxidade Hematológica, f (%)				
Anemia	14 (32)	8 (25)	6 (50)	
Anemia com leucopenia	1 (2)	1 (3)	0	
Anemia com trobocitopenia	3 (7)	3 (9)	0	
Anemia/leucopenia/ trombocitopenia	1 (2)	0	1 (8)	0,30
Leucopenia	3 (7)	2 (6)	1 (8)	
Leucopenia com plaquetopenia	2 (4)	2 (6)	0	
Plaquetopenia	20 (46)	16 (51)	4 (34)	

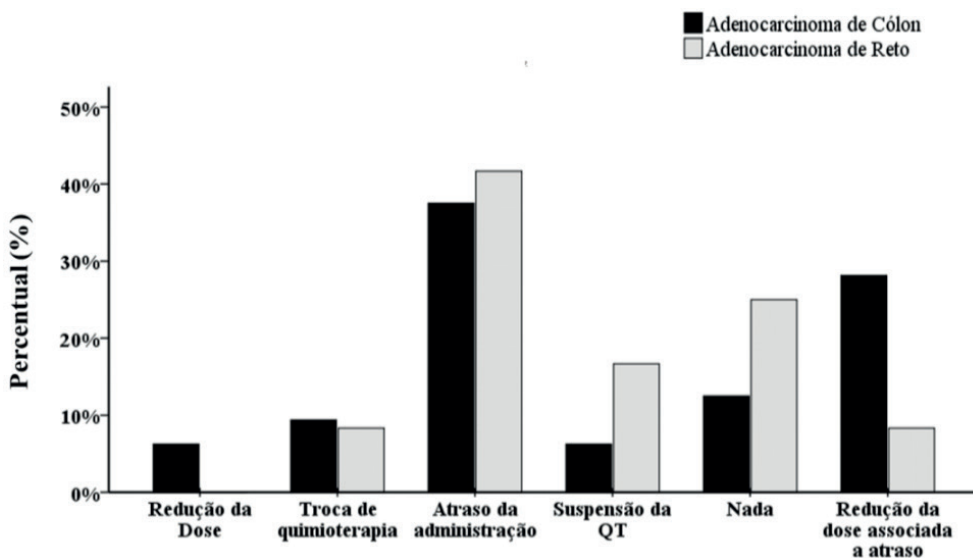
Dados expressos em média (desvio padrão) e frequência absoluta (percentual).

Teste de Qui-Quadrado. *Nível de significância p<0,05.

Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

Foi possível perceber uma diferença significativa entre o tipo de tratamento e o desenvolvimento de toxicidade hematológica, porém, a análise da correlação do uso do protocolo antineoplásico com o achado laboratorial, relatado pelos resultados dos hemogramas, não apresentou significância pelo teste do qui-quadrado. Em relação aos protocolos, os pacientes que fizeram uso de XELOX e MFLOX, tiveram OR: 1.2 e 1.6 (IC 95%), respectivamente, possuindo maior chance de desenvolverem toxicidade hematológica que os demais protocolos.

Em relação ao impacto que a toxicidade ocasionou no tratamento quimioterápico, o atraso na administração do próximo ciclo foi o mais presente (38,6%), seguido do atraso combinado com a redução da dose de quimioterápico (22,7%), havendo ainda a troca de protocolo ou a suspensão da quimioterapia em 9% de casos. Casos mais leves não necessitaram de nenhuma intervenção (11,3%), como mostra a figura 1.

Figura 1. Gráfico de Avaliação das medidas de controle após a toxidade hematológica nos pacientes com adenocarcinoma de cólon e reto (n=44).

QT= Quimioterapia.

Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

DISCUSSÃO

Conhecer o perfil do paciente com câncer e a toxicidade gerada pela quimioterapia são fatores essenciais para o direcionamento de ações da equipe de saúde, tanto na prevenção quanto no tratamento da doença, o que impacta fortemente na qualidade da assistência de saúde prestada ao paciente, em sua qualidade de vida e na adesão ao tratamento.

Quanto ao perfil dos pacientes com câncer colorretal encontrado nesse estudo, é possível observar, majoritariamente, homens com faixa etária entre 60 e 69 anos, perfil comum ao encontrado em outros estudos com essa população (ROBENKOHL *et al.*, 2021; GIRARDON *et al.*, 2016). Sabe-se que o risco de desenvolvimento de câncer colorretal aumenta ao longo da vida, sendo que mais de 90% dos casos acontecem após os 50 anos, porém, tem-se visto uma mudança nessa representação, com pacientes sendo diagnosticados cada vez mais jovens, o que também é visto no estudo, uma vez que, 34 pacientes (23,4%) tinham idade inferior a 50 anos (ROBENKOHL *et al.*, 2021; CAMPOS *et al.*, 2017).

O consumo de álcool e tabaco também é fator de risco conhecido para o câncer colorretal. No estudo, a maioria (51,1%) fazia uso de uma ou ambas as substâncias, sendo o tabaco mais prevalente que o álcool, dados semelhantes ao encontrado em outro estudo recente (ROBENKOHL *et al.*, 2021). O desconhecimento em relação a essa variável, devido ausência dessa informação em prontuário, reforça a importância de uma anamnese completa que permite o conhecimento dos fatores de risco inerentes ao paciente. A falta de informação em prontuário com relação a renda mensal e escolaridade, impossibilitou o levantamento desses dados.

Em relação ao estadiamento da doença, a grande maioria foi diagnosticado em estágios mais avançados (83,4%), grande parte já com metástase para outros órgãos (40%), especialmente o fígado, semelhante ao que foi encontrado em outros estudos (GIRARDON *et al.*, 2016; CARVALHO, 2014).

Essa realidade demonstra a dificuldade do diagnóstico precoce, o que pode ser associado a falta de eficácia das políticas públicas, que dificulta o rastreamento de pessoas de médio ou alto risco, além, do desconhecimento por parte da população sobre os fatores de risco, e também, dos profissionais para realização dos encaminhamentos necessários (ROBENKOHL *et al.*, 2021).

A pandemia de coronavírus que assolou o mundo em 2020 também teve papel importante no atraso de diagnóstico e início tardio de tratamento oncológico. O diagnóstico tardio ocasiona tratamentos mais arriscados, com diminuição da qualidade de vida e da expectativa de cura.

O tratamento escolhido é definido com base no estadiamento da doença. Nos estágios iniciais, o tratamento recomendado é cirúrgico. Para o estágio III, normalmente associa-se a cirurgia com quimioterapia e radioterapia, já no estágio IV, a cirurgia é apenas paliativa, visto que a principal modalidade terapêutica é a quimioterapia isolada ou em associação com a radioterapia. Como grande parte dos pacientes desse estudo, encontravam-se em estágios mais avançados, o tratamento de escolha seria a cirurgia combinada com outros tratamentos adjuvantes ou neoadjuvantes, o que realmente pode ser observado (ROBENKOHL *et al.*, 2021).

Quando associado ao estadiamento da doença, encontrou-se significância no desenvolvimento de toxicidade. Além disso, também foi perceptível uma diferença significativa em relação ao tipo de tratamento realizado, sendo que os pacientes submetidos a mais de uma forma de tratamento obtiveram maior chance de desenvolvimento de toxicidade hematológica. Essa relevância encontrada pode estar associada a gravidade do caso e a fragilidade do paciente, tanto pelo quadro avançado da doença quanto pelo esgotamento associado a radioterapia e a cirurgia.

Diferentes agentes quimioterápicos são utilizados no tratamento do câncer colorretal, sendo que os medicamentos disponibilizados pelo Sistema único de Saúde são: 5-fluorouracila, Oxaliplatina, Capecitabina, Irinotecano e Cisplatina (CONITEC, 2018). Não foi utilizado nenhum anticorpo monoclonal no serviço em questão. A escolha dos protocolos quimioterápicos utilizados no estudo foi compatível com o que traz a literatura, baseando-se no estadiamento da doença e as individualidades de cada paciente (RODRIGUES *et al.*, 2016). O desabastecimento de Oxaliplatina em outubro de 2020 e de Capecitabina em Novembro de 2020, no hospital onde o estudo foi realizado, gerou mudanças em alguns protocolos, visando a adaptação a realidade que o serviço podia oferecer.

Embora eficazes, esses agentes apresentam efeitos colaterais que podem comprometer o tratamento e a qualidade de vida desses pacientes, sendo a toxicidade hematológica umas das mais frequentes e fatais. Dois protocolos apresentaram maior risco de desenvolvimento de alterações hematológicas: XELOX e MFLOX, ambos tendo a Oxaliplatina em sua composição. A Oxaliplatina e a Fluorouracila tem a mielodepressão como um de seus efeitos colaterais mais comuns, sendo ainda mais intenso quando associado ao Leucovorin, como é o caso no MFLOX, isso pode justificar esse ter sido o protocolo com maior risco de hematotoxicidade (BONASSA; SANTANA, 2005).

O impacto da toxicidade na continuidade do tratamento oncológico é visível, com apenas 5 pacientes (11,3%) não necessitando de intervenções após a toxicidade hematológica. O atraso na administração e a redução da dose quimioterápica foram as intervenções mais presentes, o que ocasiona aumento do tempo de internação, maiores gastos em saúde, diminuição da eficácia do tratamento, e consequentemente, da expectativa de vida do paciente (SILVA; DIAS, 2007).

Os resultados encontrados neste estudo confirmam a prevalência e o impacto da toxicidade hematológica causada pelo tratamento quimioterápico. Nota-se a importância da educação em saúde, empoderando o paciente para identificação de sinais de sintomas da toxicidade hematológica, procurando o serviço de saúde o mais precoce possível, uma vez que as complicações surgem habitualmente em ambiente domiciliar (SILVA; DIAS, 2007). Além, de conscientizar os profissionais de saúde para a prevenção e tratamento correto dessa gravidade, permitindo assim, melhora na qualidade de vida e correta adesão ao tratamento.

As limitações desse estudo encontram-se relacionadas a falta de dados em prontuários; a descontinuidade de informações em diferentes sistemas, impossibilitando o acesso aos exames laboratoriais realizados em outro serviço de saúde; a ausência de medicamentos quimioterápicos, o que acabou por induzir a substituição de alguns medicamentos; além, da falta de estudos para comparação na área.

CONCLUSÃO

Esse estudo permitiu conhecer o perfil dos pacientes com diagnóstico de câncer colorretal, sendo formado principalmente pelo sexo masculino, com faixa etária de 60 a 69 anos e por pessoas que faziam uso de álcool ou tabaco, perfil semelhante aos pacientes que desenvolveram toxicidade hematológica. A hematotoxicidade após a quimioterapia foi maior em pacientes que usaram os protocolos XELOX e MFLOX, levando a um impacto importante na continuação do tratamento, como atraso na administração do quimioterápico, diminuição da dose, troca de quimioterápicos, ou até mesmo, suspensão no tratamento.

A falta de algumas informações em prontuário e os diferentes sistemas usados na rede pública de saúde dificultaram o levantamento de alguns dados importantes com relação ao perfil do paciente. São necessários mais estudos na área que permitiriam a comparação com os dados encontrados.

Conhecer o perfil destes pacientes, bem como da toxicidade hematológica, pode auxiliar a equipe de saúde na identificação precoce dos sintomas, permitindo a adoção de protocolos assistenciais voltados a minimizar os sintomas e melhorar o enfrentamento do paciente ao tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, David Felipe B. et al. **Análise de toxicidade hematológica e bioquímica da quimioterapia em mulheres diagnosticadas com câncer do colo do útero**. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 56, 2020.

BONASSA, Edva Moreno Aguilar; SANTANA, Tatiana Rocha. **Enfermagem em terapêutica oncológica**. Atheneu, 2005.

CAMPOS, FÁBIO GUILHERME et al. **Incidence of colorectal cancer in young patients**. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v. 44, p. 208-215, 2017.

CARVALHO, Rosemeire Aparecida de Oliveira de. **Análise do perfil epidemiológico e sobrevida de pacientes com câncer colorretal em um hospital universitário de 2000 a 2010. 2014**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

CONITEC. **Cetuximabe para o tratamento do câncer colorretal metastático RAS selvagem com doença limitada ao fígado em primeira linha.** Relatório de recomendação. Nª 324 Janeiro/2018.

DA SILVA, Márcio; ERRANTE, Paolo Ruggero. **Câncer colorretal: fatores de risco, diagnóstico e tratamento**. UNILUS Ensino e Pesquisa, v. 13, n. 33, p. 133-140, 2017.

FUCHS, Flávio Danni; WANNMACHER, Lenita. **Farmacologia clínica e terapêutica**. Grupo Gen-Guanabara Koogan, 2017.

GIRARDON, Dener Tambara et al. **Epidemiologia de pacientes com câncer colorretal submetidos à tratamento cirúrgico em hospital de referência público no período de 5 anos**. Repositório Digit. da UFSM; 2016.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Ministério da Saúde. **O que é câncer?** Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019. 120 p. ISBN 978-85-7318-388-7 (versão impressa). ISBN 978-85-7318-389-4 (versão eletrônica).

LUPINACCI, Renato Micelli et al. **Manejo atual das metástases hepáticas de câncer colorretal: recomendações do Clube do Fígado de São Paulo**. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v. 40, p. 251-260, 2013.

MENEZES, Camila et al. **Câncer colorretal na população brasileira: taxa de mortalidade no período de 2005-2015**. Revista Brasileira em promoção da Saúde, v. 29, n. 2, p. 172-179, 2016.

NÓIA, Tainan de Cerqueira et al. **Coping with the diagnosis and hospitalization of a child with childhood cancer.** Investigación y Educación en Enfermería, v. 33, n. 3, p. 465-472, 2015.

RODRIGUES, A. B. et al. **Câncer de cabeça e de pescoço**. Rodrigues AB, Oliveira PP. Oncologia para enfermagem. São Paulo: Manole, p. 173-94, 2016.

ROHENKOHL, Cecilia Albertoni et al. **Epidemiological Profile of Patients with Colorectal Cancer from a Hospital in Rio Grande do Sul, Brazil**. Journal of Coloproctology (Rio de Janeiro), v. 41, p. 1-7, 2021.

SANTOS, Marcos et al. **Diretrizes oncológicas**. 2019.

SETTE, Catarina Possenti; GRADVOHL, Silvia Mayumi Obana. Vivências emocionais de pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia. **Revista de Psicologia da UNESP**, v. 13, n. 2, p. 26-31, 2014.

SILVA, S. A.; DIAS, V. L. S. M. **Ensinar o doente a lidar com a toxicidade hematológica no pósquimioterapia: definição de guideline**. Onco. news, v. 1, n. 1, p. 11-17, 2007.

CAPÍTULO 2

INCIDÊNCIA E IMPACTOS DA NEUTROPENIA FEBRIL EM PACIENTES COM TUMORES HEMATOLÓGICOS HOSPITALIZADOS

Data de aceite: 01/03/2024

Jéssica dos Santos Guedes
Pesquisadora Fiocruz Brasília
Brasília- Distrito Federal
http://lattes.cnpq.br/5946748491385685

Débora Cristina Aleixo Lara
Hospital Universitário de Brasília – UnB-HUB (EBSERH)
Brasília - Distrito Federal
http://lattes.cnpq.br/4438692045514900

Davi da Silva Nascimento
Hospital Universitário de Brasília – UnB-HUB (EBSERH)
Brasília - Distrito Federal
http://lattes.cnpq.br/3481499555648959

Kamila Rocha Fernandes Lima
Hospital Universitário de Brasília – UnB-HUB (EBSERH)
Brasília - Distrito Federal
http://lattes.cnpq.br/2199327574422142

Karisia Karen Ricarte Lô
Hospital Universitário de Brasília – UnB-HUB (EBSERH)
Brasília - Distrito Federal
http://lattes.cnpq.br/9225020672819410

Isabella Mayara Cleide Diana Mariana Nepomuceno de Souza
Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal
Brasília- Distrito Federal
http://lattes.cnpq.br/0638769864739095

RESUMO: A Neutropenia Febril é uma grave consequência que atinge pacientes com tumores hematológicos, pacientes com esse diagnóstico necessitam realizar tratamentos mielotóxicos, sendo a quimioterapia a mais comum. A toxicidade da dose e o tipo de tratamento proposto predispõe esses pacientes a doenças como a Neutropenia Febril, quando não tratada, essa patologia, frequentemente evolui para sepse e até óbito. Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo realizado em um hospital de referência em câncer no Distrito Federal. A amostra do estudo foi composta por pacientes com tumores hematológicos hospitalizados entre os meses de janeiro a julho de 2020, sendo um mesmo paciente avaliado repetidamente. A coleta de dados se deu por meio de prontuário eletrônico utilizando um questionário previamente estruturado para avaliar as variáveis qualitativas e quantitativas.

Foram avaliados 234, sendo que destes, 53 pacientes evoluíram para Neutropenia Febril. O diagnóstico hematológico mais comum foi de Leucemia Linfoblástica Aguda -LLA- (37%), seguido de Linfoma Não-Hodgkin -LNH- (35%). Os protocolos quimioterápicos mais comuns foram: HyperCVAD (40%), seguido de R- CHOP (9%), coincidindo de forma direta com os diagnósticos mais prevalentes (LLA e LNH). Em relação a quimioterapia, 24,52% dos pacientes com NF apresentaram atraso no próximo ciclo de Qt e 5,6% demonstrou redução da dose, além de 36% (n=19) dos pacientes apresentaram aumento entre 5–10 dias de internação.Quanto aos índices de infecção, 23% (n=12) dos pacientes com NF evoluíram para sepse, sendo seu principal foco o Abdominal (68%). Quanto ao desfecho das internações dos pacientes com NF que apresentaram sepse, 41% evoluíram para óbito. Observou-se que a NF não manejada pode levar a piora clínica, desenvolvimento de sepse, aumento do tempo de internação e até óbito.
PALAVRAS-CHAVE: Neutropenia Febril; Tumores hematológicos; Toxicidade; Infecção; Hematologia.

INCIDENCE AND IMPACT OF FEBRILE NEUTROPENIA IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH HEMATOLOGIC TUMORS

ABSTRACT: Febrile Neutropenia is a serious consequence that affects patients with hematological tumors, patients with this recent diagnosis, undergoing myelotoxic treatments, with chemotherapy being the most common. The toxicity of the dose and the type of treatment proposed predisposes these patients to diseases such as Febrile Neutropenia, when untreated, this pathology often progresses to sepsis and even death. This is a descriptive and retrospective study carried out in a cancer reference hospital in the Federal District. The study sample was made up of patients with hematological tumors hospitalized between January and July 2020, with the same patient being evaluated repeatedly. Data collection was carried out through electronic medical records using a previously structured questionnaire to evaluate qualitative and quantitative variables. 234 were evaluated, of which 53 patients progressed to Febrile Neutropenia. The most common hematological diagnosis was Acute Lymphoblastic Leukemia -ALL- (37%), followed by Non-Hodgkin Lymphoma -NHL- (35%). The most common chemotherapy protocols were: HyperCVAD (40%), followed by R-CHOP (9%), directly coinciding with the most prevalent diagnoses (ALL and NHL). Regarding chemotherapy, 24.52% of patients with NF showed a delay in the next Qt cycle and 5.6% showed a dose reduction, in addition to 36% (n=19) of patients showing an increase between 5–10 days of hospitalization As for infection rates, 23% (n=12) of patients with NF progressed to sepsis, with the main focus being the Abdominal (68%). Regarding the stage of hospitalization of patients with NF who presented sepsis, 41% died. Note that untreated NF can lead to clinical worsening, development of sepsis, increased hospital stay and even death.
KEYWORDS: Febrile Neutropenic; Hematologic malignancies; Toxicity; Infection, Hematology.

INTRODUÇÃO

Câncer é a denominação utilizada para um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas pela perda de controle da divisão celular e capacidade de disseminação para outros tecidos de acordo com suas características fisiopatológicas. Os tumores hematológicos compõem a divisão das neoplasias correspondendo a aproximadamente 5% de seu total, eles constituem um agrupamento de doenças que acometem a produção e o desenvolvimento celular na medula óssea e linfonodos, sendo compostos por Linfomas, Leucemias, doenças mieloproliferativas e mielodisplásicas, e Mieloma múltiplo (TORRES; SOARES, 2015; INCA, 2020).

Nos tumores hematológicos existe a necessidade de estabelecer agilidade entre diagnóstico e tratamento devido à evolução clínica acelerada da doença (ALMEIDA *et al*., 2020; ANDRADE; SAWADA; BARICHELLO, 2013). Os tratamentos atuais propostos incluem principalmente esquemas quimioterápicos em altas doses, gerando toxicidades (ANDRADE; SAWADA; BARICHELLO, 2013).

A toxicidade hematológica em especial é um efeito adverso desejado para avaliação da resposta tumoral ao tratamento, entretanto, a imunodepressão, secundária à doença de base ou como consequência da intensificação do tratamento, torna os pacientes altamente suscetíveis à infecções, sendo a principal causa de morbimortalidade secundária ao tratamento do câncer (BARROS; MAIA; MONTEIRO, 2016).

A Neutropenia Febril (NF) surge nesse contexto como uma das situações críticas que compõem o grupo das emergências oncológicas. Ela pode ser definida pela disfuncionalidade ou diminuição na contagem de neutrófilos, apresentando valores <1.500 células/mm3, atingindo os maiores riscos de infecção em contagens globais ≤ 500 neutrófilos/mm3. A neutropenia pode ainda ser funcional, quando possuem disfuncionalidade celular mesmo em contagens absolutas dentro dos valores de referência (SBP, 2018). A febre normalmente acompanha a NF, tendo como característica a medida única de temperatura oral ≥ 38,5 °C, ou uma temperatura ≥ 38°C por 1 hora contínua, ou em dois episódios com intervalo de, pelo menos, 12 horas (SBP, 2018; PEREIRA; LIMA, 2017)

Sabe-se que mais de 80% dos pacientes com neoplasias hematológicas apresentarão NF (BALESSO *et al*., 2010), sendo ela responsável por grande suscetibilidade a quadros infecciosos, que se graves e não tratados evoluem rapidamente para sepse. É uma emergência que tendo sua gravidade associada ao não manejo nas primeiras 48 horas, apresenta grande taxa de mortalidade (BARROSO; QUINTERO; RIVAS, 2020). É indispensável conhecer as características deste agravo, identificar os riscos que o paciente possui para seu desenvolvimento, bem como o período de maior suscetibilidade para sua ocorrência, o que facilita seu diagnóstico e manejo.

Devido aos importantes índices de mortalidade, é preconizado que a identificação e o manejo inicial da NF ocorram em até 1(uma) hora após a chegada do paciente, de forma

a minimizar as consequências por ela geradas. Pacientes que adquirem infecções durante o tratamento, com frequência adiam ciclos de quimioterapia (Qt), reduzem doses de ciclos subsequentes e progridem para o estado de piora, podendo evoluir ao óbito (ORNELAS-SANCHEZ et al, 2018).

Percebendo a fragilidade imunológica apresentada pelos pacientes e a frequente necessidade de internações e intervenções ligadas ao tratamento e diagnóstico, se torna indiscutível a necessidade de propor protocolos para manejo clínico da Neutropenia Febril (ORNELAS-SANCHÉZ *et al.*, 2018). Considera-se que a proposição de estratégias só ocorre, com excelência, após o diagnóstico situacional por meio de caracterização da população e agravos em uma instituição, levando propostas de melhorias direcionadas.

OBJETIVO GERAL

Identificar a incidência de Neutropenia Febril e caracterizar o perfil clínico e infeccioso em pacientes com tumores hematológicos durante a internação hospitalar terciária do Distrito Federal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com neoplasias hematológicas;
- Avaliar os desfechos clínicos de pacientes com NF;
- Avaliar incidência de sepse e suas características em pacientes hematológicos;
- Avaliar seguimento clínico utilizado para pacientes com diagnóstico de NF;
- Correlacionar características clínicas e de atendimento ao aparecimento da NF.

MÉTODO

Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo de caráter descritivo, transversal e retrospectivo, desenvolvido em uma Unidade de Hematologia Clínica de cuidados para adultos e idosos.

Amostra

A amostra do estudo foi composta por pacientes com tumores hematológicos hospitalizados entre os meses de janeiro a julho de 2020 que desenvolveram Neutropenia Febril. Desse estudo foram excluídos pacientes com outras doenças hematológicas isoladas, duplicatas de prontuário, prontuários não encontrados de acordo com monitoramento de

entradas do setor, e ainda prontuários incompletos ou com informações incompatíveis. A confirmação da NF se deu apenas sob o diagnóstico médico confirmado no Prontuário Eletrônico do Paciente (PEP). Nesse estudo optou-se por avaliar cada internação por NF, podendo um mesmo paciente ser avaliado repetidamente.

Coleta de dados

A coleta de dados ocorreu por meio de consulta ao PEP durante o período de março a novembro de 2021 utilizando o sistema eletrônico *MV+ Soul Hospitalar®*. Os dados coletados foram agrupados por meio de um questionário incluindo como variáveis de caracterização da amostra: A) sexo; B) idade; C) comorbidades; D) diagnóstico atual; e E) hábitos de vida (etilismo e tabagismo). Para classificação do grau de Neutropenia Febril utilizou-se os seguintes critérios baseados em Hugles et al., (2002).

- Leve: 1.000 a 1.500/células/mm3
- Moderada: 500 a 1.000/células/mm3
- Grave: < 500/células/mm3
- Severa: < 100 células/mm3

Quanto à avaliação clínica considerou-se: A) Tempo de internação; B) Tratamento prévios; C) Quimioterapia; D) Uso de profiláticos (sulfametoxazol + trimetoprima); E) Consequências da NF; F) Perfil microbiológico do paciente em NF G) Perfil antimicrobiano; H) Uso de prévio de Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF); Para o perfil de antimicrobianos utilizou-se o critério de prescrição em até 24h após a admissão.

Quanto à evolução clínica buscou-se observar: A) Piora clínica (considerada como a necessidade ou a internação na Unidade de Terapia Intensiva - UTI-*)*; B) Diagnóstico de sepse e foco. Ao final avaliou-se também desfechos, como destino de alta ou óbito.

Análise estatística

Foi realizada uma análise descritiva dos dados, na qual as medidas categóricas foram apresentadas por meio de frequências e proporções (%) e as medidas numéricas por meio de média (desvio padrão) e mediana (intervalo-interquartil). A normalidade das variáveis numéricas foi analisada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Todas as análises foram realizadas utilizando o software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS)® versão 23.0.

Considerações éticas

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde do Instituto de Gestão Estratégica em Saúde do Distrito Federal sob parecer 4.206.29, respeitando os preceitos éticos estabelecidos pela Resolução 466/2012.

RESULTADOS

Para alcançar o objetivo proposto pelo estudo foram avaliadas 243 internações ao todo, e por fim, observou-se o valor de 53 internações por NF, sendo que 7 pacientes foram internados mais de uma vez com a mesma patologia. Para avaliações clínicas e epidemiológicas individuais de cada paciente, avaliou-se 46 prontuários.

A amostra inclui em sua maioria homens (56%), com idade média de 46 anos (DP= 16), sendo 26 a idade mais frequente entre a amostra. O tempo médio de internação dos pacientes foi de 9.84 dias, com variação mínima e máxima, respectivamente, de 1 a 43 dias.

Dentre os pacientes, 22% eram ex-tabagistas, 20% mantiveram o tabagismo mesmo após o diagnóstico, 56% negavam qualquer hábito de etilismo ou tabagismo. Quanto às comorbidades, as mais frequentes foram Hipertensão arterial sistêmica -HAS- (32%), seguidos de Diabetes Mellitus -DM- (17%) e Depressão (9%), sendo que 46% dos pacientes negavam qualquer comorbidade.

O diagnóstico hematológico mais comum foi de Leucemia Linfoblástica Aguda -LLA- (37%), seguido de Linfoma Não-Hodgkin -LNH- (35%). Ainda 4% desses pacientes realizaram previamente Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). No status geral dos tratamentos, 11% (n=5) dos pacientes encontravam-se em cuidados paliativos. Esses dados podem ser observados na Tabela 1.

Tabela 1. Caracterização amostral dos pacientes com tumores hematológicos.

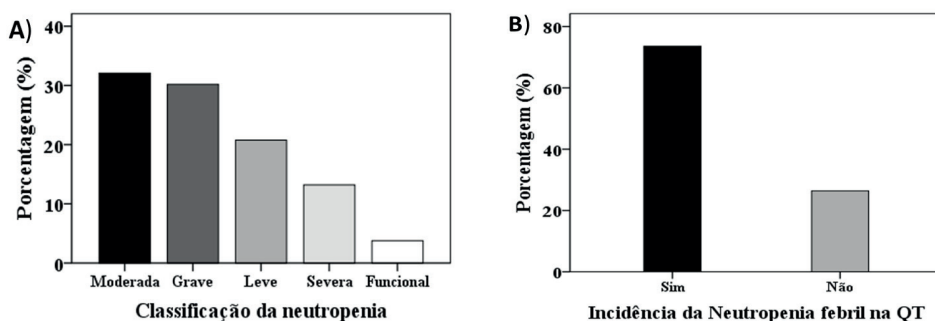
Características Gerais	Medidas Descritivas (n= 46, f %)
Sexo	
Feminino	20 (44)
Masculino	26 (56)
Hábitos de vida	
Etilismo	9 (20)
Ex-etilista	5 (11)
Ex-tabagista	10 (22)
Tabagismo	9 (20)
Nega uso de substâncias lícitas	26 (56)
Comorbidades prévias	
Depressão	4 (9)
Diabetes *Mellitus*	8 (17)
DPOC	1 (2)
DRC	1 (2)
Hepatite	2 (4)
HIV	2 (4)
Hipertensão Arterial	15 (32)
IRA	2 (4)
TVP	1 (2)
Úlcera péptica	2 (4)
Nega	21 (46)
Diagnóstico	
LLA	17 (37)
LLC	2 (4)
LMA	2 (4)
LMC	4 (9)
LNH	16 (35)
MM	3 (7)
SMD	2 (4)

Dados expressos em média (desvio padrão) e frequência absoluta (percentual).

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; DRC: Doença Renal Crônica; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; IRA: Insuficiência Renal Aguda: LNH: Linfoma não Hodgkin; LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda: LLC: Leucemia Linfocítica Crônica: LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda: LMC: Leucemia Mielocítica Crônica: MM: Mieloma Múltiplo; SMD: Síndrome Mielodisplásica; TVP: Trombose Venosa Profunda;

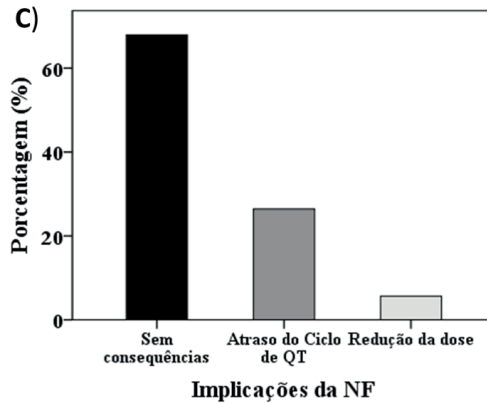
Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

Ao avaliar as internações constatou-se que a incidência de NF foi de 22.64%. Quanto ao grau de neutropenia, observou-se que mais de 30% dos pacientes cursaram com NF moderada (32%), seguida de NF grave (30%). Observou-se também que 26% (n=14) dos pacientes que evoluíram para NF não haviam realizado quimioterapia prévia, conforme observado na Figura 1:

Figura 1: Classificação e incidência da Neutropenia Febril.

Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

Quanto aos pacientes com NF que realizaram Qt, os protocolos quimioterápicos mais comuns foram: HyperCVAD (40%), seguido de R- CHOP (9%), coincidindo de forma direta com os diagnósticos mais prevalentes (LLA e LNH). Quando foram diagnosticados com Neutropenia Febril, 43% (n=23) dos pacientes que realizaram Qt se encontravam em **NADIR**. Encontrou-se ainda que 66% dos pacientes que apresentaram NF fizeram uso prévio de *G-CSF* durante o tratamento.

As implicações da Neutropenia Febril em pacientes que realizaram quimioterapia mostraram que mais de 60% da amostra não demonstrou qualquer consequência, uma menor parcela (24,52%) apresentou atraso no próximo ciclo de Qt e 5,6% demonstraram redução da dose (Figura 3).

Figura 3: Impactos da Neutropenia Febril sobre a quimioterapia.

Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

Além da grande maioria dos pacientes não apresentar consequências relacionadas a Qt, houveram consideráveis aumentos no tempo de internação, sendo que: 36% (n=19) dos pacientes tiveram um aumento entre 5–10 dias; 15% (n=8) permaneceram por até 15 dias, e 23% (n=12) ultrapassou 15 dias de internação devido aparecimento da NF.

Dos pacientes que deram entrada com NF, 42% coletaram apenas hemocultura, 28% coletaram hemocultura e urocultura. Foi acrescentada investigação para *Aspergillus fumigatus* em 3 pacientes. Ainda, 9% coletaram apenas culturas de rotina por meio de swabs retais e em 15% não houve coleta de cultura na admissão (Tabela 2). Não houve alterações significativas no crescimento microbiológico estudado, apesar disso, *Stafilococcus Epidermis/Hominis/Hominis e Epidermis* e a *Klebsiella pneumoniae Carbapenemase* apresentaram incidências de 8% das culturas positivas (Tabela 2). Cabe ressaltar que 20% das culturas não apresentaram resultados por ausência de insumos para análise laboratorial.

Quanto aos índices de infecção, 23% (n=12) dos pacientes com NF evoluíram para sepse, sendo seu principal foco o Abdominal (68%). Quanto aos antimicrobianos, 11% dos pacientes com NF confirmada não utilizaram antibióticos nas primeiras 24 horas de internação. É importante salientar que 72% dos pacientes utilizavam como profilaxia **Sulfametoxazol**, devido à rotina do setor, não sendo incluído na contagem de antimicrobianos.

Tabela 2. Descrição do perfil infeccioso das internações dos pacientes com tumores hematológicos acompanhados.

Características Gerais	f (%)
DIAGNÓSTICO DE SEPSE	12 (23)
Foco da Sepse	
Abdominal	8 (68)
Cutâneo	1 (8)
Não esclarecido	1 (8)
Pulmonar	1 (8)
Urinário	1 (8)
Perfil patológico da cultura	
Candida Tropicalis	1 (2)
Eschercia coli	2 (4)
Klebsiella pneumoniae Carbapenemase	4 (8)
Micrococcus	1 (2)
Pseudomonas Aeruginosa	3 (6)
Stafilococcus aureus	1 (2)
Stafilococcus Epidermis/Hominis/ Hominis e Epidermis	4 (8)
Positivo sem identificação	1 (2)
Sem crescimento	20(38)
Ausência de insumos para análise	8 (20)
ANTIMICROBIANOS	**f (%)**
	38 (72)
Uso de profilaxia bacteriana	
Apenas 1 antibiótico	21 (39)
1 antibiótico + 1 antifúngico	4 (8)
2 antibióticos	10 (19)
2 antibióticos + 1 antifúngico	11 (21)
2 antibióticos + 2 antifúngicos	1 (2)
Não utilizou	6 (11)

Dados expressos em frequência e percentual (%).

Notas: Antibióticos utilizados consistiram em: Amicacina; Azitromicina; Cefepime; Ceftriaxona Ciprofloxacino; Clavulin; Daptomicina; Ertapenem; Linezolida; Meropenem; Polimixina B Tazocin; Tigeciclina; Vancomicina. E os antifúngicos utilizados: Adilafugina, Anfotericina B; Fluconazol, Voriconazol. **Nota:** CVP: Cateter Venoso Periférico; CVC: Cateter Venoso Central; TOT: Tubo orotraqueal; SNE: Sonda Nasoenteral

Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

Quanto ao desfecho clínico dos pacientes com NF com sepse, 41% (n=5) evoluíram para óbito. Das internações dos pacientes por NF, em 30% os pacientes evoluíram para piora clínica, sendo que 5% desses (n=3) necessitou de UTI.

DISCUSSÃO

No presente estudo foi observado que a maioria amostral era do sexo masculino (56%), dado que corrobora com um estudo realizado no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HAMERSCHLAK *et al.*, 2006). Sabe-se que doenças hematológicas são mais comuns em homens, tanto no Brasil quanto no mundo, especialmente leucemias e linfomas (INCA, 2020; SCHELENZ; GILES; ABDALLA, 2012; MIRIAN *et al.*, 2020)

A idade média dos participantes do estudo foi de 46 anos, sendo 26 anos a idade mais frequente, demonstrando uma maioria de população jovem-adulta (INCA, 2020), o que corrobora com o principal diagnóstico encontrado no estudo que foi a LLA, sendo naturalmente mais frequente nas faixas etárias mais jovens, semelhante ao que ocorre em alguns subtipos de linfomas. Entretanto, um estudo realizado em uma unidade de referência estadual no tratamento oncológico na rede pública de saúde em Belém, que utilizou dados de pacientes com leucemias e linfomas, observou uma distribuição bimodal, com um segundo pico de idade em torno dos 50 anos (BARBOSA *et al.*, 2015).

Neste estudo, encontrou-se como principais comorbidades HAS e DM, o que foi compatível com dados de uma coorte retrospectiva realizada em um hospital colombiano. No estudo citado, após HAS e DM, o HIV foi encontrado como terceira principal comorbidade (6,6%), dado esse próximo ao que foi encontrado no estudo em questão que demonstrou que 4% dos pacientes possuíam HIV (ARROYAVE-PEÑA *et al.*, 2019). Porém, existem discrepâncias no tamanho amostral que não permitem comparações adequadas. Apesar disso, os achados caracterizam parte da amostra com imunodeficiência prévia, contribuindo para o aparecimento de infecções e principalmente piora clínica se relacionada a outras comorbidades.

Quanto aos hábitos de vida, esse estudo evidenciou que 42% dos pacientes fizeram ou fazem uso de tabaco, enquanto 31% são etilistas. Atualmente, diversos estudos examinam potenciais riscos para neoplasias hematológicas, sendo de difícil definição devido a etiologia dessas doenças. Entretanto sabe-se que a exposição à radiação e benzeno já são fatores de riscos estabelecidos para leucemias agudas, mas estima-se que o tabagismo também pode ter ligação com o desenvolvimento de LMA e MM (INCA, 2020).

No atual estudo, os diagnósticos mais prevalentes foram LLA, seguido de LHN. Um estudo realizado de 2014-2018 investigou portadores de doenças linfoproliferativas em um CACON e observou frequência significativamente maior de casos de LNH (42%), dado equivalente ao presente estudo (MIRIAN *et al.*, 2020). Estes achados reforçam os dados do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA, 2020) e de outros estudos sobre a prevalência de doenças hematológicas (BARBOSA *et al.*, 2015).

No mesmo estudo realizado em um CACON a incidência de NF foi de 19,4%, valores próximos aos do estudo em questão (22,64%), porém utilizando também tamanhos

amostrais diferentes, o que dificulta uma correlação direta das variáveis, ainda assim, ambos os estudos descrevem a neutropenia como a maior consequência do tratamento e doença hematológica (BARBOSA *et al.*, 2015; PAULUS; SIMON, 2009).

A utilização de medicamentos antineoplásicos pode causar neutropenia e aumentar o risco de sepse. Observou-se no presente estudo que 74% dos pacientes que apresentaram Neutropenia Febril haviam realizado quimioterapia prévia, apesar disso, 26% (n=14) dos pacientes não realizaram Qt, e ainda assim apresentaram NF. Contudo, sabe-se que esse agravo também pode ocorrer devido a doença de base, sem possuir relação direta com o tratamento. De acordo com o INCA, as leucemias demonstraram o maior risco para complicações infecciosas ligadas à neutropenia, principalmente devido à infiltração da medula óssea por células leucêmicas impactando no desenvolvimento e maturação de outras células hematológicas (INCA, 2018; LOPES; IYEYASU; LOPES, 2013).

Os esquemas quimioterápicos mais encontrados no estudo foram HyperCVAD seguido de r-CHOP, protocolos muito usados na indução do tratamento da LLA e LNH respectivamente. Quase todos os quimioterápicos utilizados nesses protocolos exercem mielotoxicidade, sendo que alguns apresentam essas características mais emergentes, e quando em NADIR, as chances de o paciente apresentar NF com infecções se tornam ainda maiores (FERREIRA *et al.,* 2017; LOPES; IYEYASU; LOPES, 2013; BARROSO *et al.,* 2008).

A NF pode causar grandes impactos no tratamento, sendo em pacientes que realizaram quimioterapia podem ser fatais. Apesar disso, no nosso estudo, mais de 60% da amostra não teve qualquer consequência, porém uma parcela (24,52%) apresentou atraso no próximo ciclo de Qt e demonstrou redução da dose (5,6%). Além das consequências já descritas, 36% (n=19) dos pacientes tiveram um aumento no tempo de internação entre 5–10 dias e 23% (n=12) ultrapassou 15 dias de internação devido ao aparecimento da NF.

Um estudo realizado em 2018 por Ibrahim e*t al*. demonstrou as principais consequências ocorridas com os pacientes em NF, sendo elas: aumento da hospitalização (4,2%), descontinuação (4,9%) e atrasos (3,5%) da quimioterapia, e a redução da dose de quimioterapia (12,7%). Essas consequências demonstram grande importância no plano terapêutico de neoplasias oncológicas, pois aumentam o tempo de tratamento, diminuem chances de cura da doença, elevam os custos de tratamento pelo tempo de internação e, principalmente, impactam na qualidade de vida dos pacientes (LUCHNO; CARVALHO, 2019; IBRAHIM *et al.,* 2018).

A presente pesquisa verificou que a gravidade da Neutropenia Febril foi principalmente moderada (32%). Uma revisão integrativa realizada de 2013-2018, avaliou que pacientes previamente neutropênicos depois de expostos a regimes terapêuticos intensos, principalmente no NADIR, evoluíram para neutropenias graves e severas. Em nove estudos avaliados, a neutropenia foi superior a 50%, apresentando altas incidências de infecções quando classificadas como graves (CONTE; SGNAOLIN; SGNAOLIN, 2019).

De acordo com o atual estudo, 23% dos pacientes com NF evoluíram com sepse e destes, 41% (n=5) para óbito. A incidência de sepse em pacientes hematológicos com Neutropenia Febril costuma variar de 7 a 45%, geralmente agravando para quadros clínicos mais críticos (RODRIGUEZ; PANEQUE; GONZÁLEZ, 2021). Logo após a identificação é necessária a coleta de culturas e principalmente investigação de focos de infecções (SPB, 2018; BARROSO; QUINTERO; RIVAS, 2020). Os resultados encontrados na pesquisa demonstraram que 15% dos pacientes não tiveram coleta de qualquer cultura na admissão por NF e 42% coletou apenas hemocultura. Além disso, o serviço ainda contou com grandes falhas, pois 9% das culturas coletadas no estudo atual não foram geradas pela falta de insumos para análise laboratorial.

A coleta de cultura serve para guiar o uso de antimicrobianos para obtenção de êxito no tratamento da sepse e diminuição dos riscos de óbito. Uma revisão sistemática realizada por Barroso et al. (2020), demonstrou o acrônimo *ESKAPE* utilizado para descrever os principais patógenos encontrados em culturas, sendo eles: *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.* (BARROSO; QUINTERO; RIVAS, 2020).

Em um protocolo hospitalar construído, baseado em Freifeld *et al.* (2011), para guiar o manejo da NF, encontrou-se que os patógenos mais comuns no contexto de NF GRAM(+) são: *Staphylococcus aureus; Enterococcus, incluindo cepas vancomicina resistente; Streptococcus viridans, Streptococcus pneumoniae; e Streptococcus pyogenes* e GRAM(-)**:** *Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa, Citrobater, Acinetobacter sp.;*e *Stenotrophomas maltophilia.*

No atual estudo, 38% dos pacientes não tiveram crescimento microbiológico nas culturas, porém apresentaram crescimento em *Stafilococcus Epidermis/Hominis/Hominis e Epidermis* e a *Klebsiella pneumoniae Carbapenemase* seguido de *Pseudomonas Aeruginosa,* demonstrando uma correlação dos patógenos encontrados em outros hospitais, porém cada instituição tem seu perfil microbiológico baseado na população que a frequenta (FREIFELD *et al.*, 2011).

O principal foco de sepse do estudo foi o abdominal (68%). Em um estudo realizado em 2013-2014 em um hospital da região Sul do Brasil, os focos mais prevalentes de sepse foram pulmonares, seguidos de trato urinário e abdominal. Dados microbiológicos sempre são afetados pelo local de estudo, apesar disso, o conhecimento dos patógenos que infectam os pacientes é importante pois guia o tratamento terapêutico infeccioso (BARRETO *et al*., 2016).

Os antimicrobianos prescritos no presente estudo, a Vancomicina e o Meropenem foram os mais frequentes, seguidos do Tazocin e Voriconazol nas primeiras 24 horas. A maioria das diretrizes orienta o início do tratamento antimicrobiano empírico de amplo espectro como cefepima, imipenem-cilastatina, meropenem ou piperacilina-tazobactam, nos de bactérias multirresistentes, recomenda-se adicionar um aminoglicosídeo (BARROSO; QUINTERO; RIVAS, 2020).

Um grande número de instituições trabalham com suprimento material e pessoal reduzido necessitando adequar o uso de certos tratamentos indicados em protocolos, apesar disso, entende-se a necessidade de educar a equipe salientando os riscos da negligência de ações e os benefícios gerados pelo emprego de protocolos, pois resultados como do estudo realizado, onde 11% dos pacientes com NF confirmada não utilizaram antibióticos nas primeiras 24 horas de internação são comuns e impactam diretamente no curso da doença dos pacientes.

Estudos recomendam o uso de G-CSF como intervenção farmacológica para diminuir a incidência de NF em pacientes com cânceres. 66% dos pacientes do referido estudo em curso utilizaram G-CSF. Uma revisão sistemática com metanálise concluiu que O G-CSF profilático reduz o risco de NF e mortes precoces, incluindo mortalidade relacionada à infecção, corroborando com um estudo realizado por Flores et al em 2010, que evidenciou a redução da ocorrência de NF em cerca de 60% com o uso profilático de Pegfilgrastim® desde o início do ciclo da quimioterapia (KUDERER *et al.*, 2007; FLORES; ERSHLER, 2010).

Outros estudos encontraram resultados semelhantes com o uso de G-CSF, tornando-se a intervenção medicamentosa profilática impactante como profilaxia para Neutropenia Febril (FERREIRA *et al.*, 2017).

Por fim, nesse estudo 74% dos pacientes receberam alta médica e 20% evoluíram para óbito. Apesar do êxito no manejo da NF, a taxa de óbito ainda foi alta. A literatura aponta que a Neutropenia Febril é uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes onco-hematológicos submetidos à quimioterapia, variando de 2,6% a 50%, a presença de outros fatores de riscos pode piorar o prognóstico, como é caso da sepse (THURSKY; WORTH, 2015).

Observou-se também neste estudo outros fatores que influenciam na piora clínica de pacientes com NF, levando ao aumento da hospitalização, à administração de antibióticos por via endovenosa, a reduções de dose e a atrasos de tratamento, os quais impactam fortemente nos resultados de sobrevida global dos pacientes (O'BRIEN; DEMPSEY; KENNEDY, 2014).

Atualmente, não existe um protocolo de manejo de NF consolidado na instituição pesquisada, constituindo-se em um desafio a ser enfrentado. A adesão a um protocolo de gestão e manejo da Neutropenia Febril repercute favoravelmente na gestão de antimicrobianos, visto que fundamenta o uso racional de antibióticos, diminui a frequência de pioras clínicas e sepse, e consequentemente minimiza taxas de mortalidade. Estudos que utilizaram o índice de gravidade MASCC obtiveram maior precisão na pontuação e na identificação da gravidade da NF e suas complicações (FERREIRA *et al.,* 2017). A construção e aplicação de protocolos baseados em escalas e estudos clínicos implicaria diretamente na melhoria dos resultados institucionais encontrados.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

As limitações do estudo foram compostas principalmente por irregularidades das informações nos prontuários eletrônicos, dificuldade em estabelecer critérios clínicos para identificação da Neutropenia Febril, sepse e investigações microbiológicos, viés amostral da dos pacientes internados com alto risco para NF devido índice MASCC <21, além da diminuição do tempo de acompanhamento devido a interferência maior da COVID-19 no setor investigado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, SB et al. **Perfil Dos Pacientes em um Ambulatório de triagem em Onco-Hematologia em serviço terciário público em São Paulo.** Brasil. Vol. 42. Issue S2., p270. Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini - Hospital Brigadeiro, São Paulo, 2020.

ANDRADE, V.; SAWADA, N.O; BARICHELLI, E. **Qualidade de vida de pacientes com câncer hematológico em tratamento quimioterápico.** 47(2): 355-361. Rev. esc. enferm. USP [Internet], 2013.

ARROUYAVE-PEÑA, T et al. **Características de los pacientes adultos con Neutropenia Febril en un hospital universitario** (Medellín, 2012-2016). 38(2):108-113. Med UPB, 2019.

BARBOSA, S.F.C et al. **Aspectos epidemiológicos dos casos de leucemia e linfomas em jovens e adultos atendidos em hospital de referência para câncer em Belém, Estado do Pará, Amazônia, Brasil**. Rev Pan-Amaz Saude, 2015.

BARRETO, M.F.C et al. **Sepsis in a university hospital: a prospective study for the cost analysis of patients' hospitalization.** Rev Esc Enferm USP. 2016.

BARROS, L.L.S; MAIA, C.S.F; MONTEIRO, M.C. **Fatores de risco associados ao agravamento de sepse em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva.** 24(4)388-396; Cad. saúde colet. [Internet], 2016.

BARROSO, S. et al. **Orientações para a prevenção da Neutropenia Febril em doentes submetidos a quimioterapia.** Acta Médica Portuguesa, v. 21, n. 1, p. 7-20, 2008.

BARROSO, S.G; QUINTERO, S.Y; RIVAS, C.Y.C. **Diagnóstico y tratamiento de la Neutropenia Febril en el paciente oncohematológico.** Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet], 2020.

BELLESSO, M; COSTA, S.F; CHAMONE, D.A.F; LLACER, P.E.D. **Screening for the outpatient treatment of febrile neutropenia**. Edição: 32(5):402-08. Rev Bras Hematologia e Hemoterapia, 2010.

CONTE, F.M; SGNAOLIN, V; SGNAOLIN, V; **Neutropenia Associated with the Treatment of Breast Cancer: Integrative Literature Review.** Rev. bras. cancerol, 2019.

FERREIRA, J.N et al. **Managing febrile neutropenia in adult cancer patients: an integrative review of the literature.** Rev Bras Enferm [Internet], 2017.

FLORES, Q.I; ERSHLER, W. **Managing Neutropenia in Older Patients With Cancer Receiving Chemotherapy in a Community Setting.** 14(1)81-6. Clin J Oncol Nurs[Internet]. 2010.

FREIFELD, Alison G. et al. **Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America.** Clinical infectious diseases, v. 52, n. 4, p. e56-e93, 2011.

HAMERSCHLAK, N. et al. **Estudo retrospectivo do tratamento de leucemia mielóide aguda com o transplante de medula óssea: a experiência brasileira.** v. 28, n. 1 Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [online]. 2006.

IBRAHIM, M. F. K. et al. **A multi-center pragmatic, randomized, feasibility trial comparing standard of care schedules of filgrastim administration for primary febrile neutropenia prophylaxis in earlystage breast cancer.** v. 168, n. 2, p. 371–379, Breast Cancer Research and Treatment, 2018.

INCA, Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2020;** Rio de Janeiro, 2020.

INCA: Instituto Nacional do Câncer. **Leucemia: subtipos** [Internet]. Rio de Janeiro, 2018.

KUDERER, Nicole M. et al. **Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review.** Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet], 2007.

LOPES, A; IYEYASU, A; LOPES, L.F. **Oncologia para a graduação.** 3. ed. São Paulo: Lemar; 2013.

LUCHNO, C.W; CARVALHO, G.P. **Toxicidade e efeitos adversos decorrente do tratamento quimioterápico antineoplásico em pacientes pediátricos: revisão integrativa.** ISSN: 1983-652X; jan.-mar. 2019.

MIRIAN, D.O et al. **Avaliação do perfil epidemiológico das neoplasias onco-hematológicas de pacientes atendidos pelo instituto de câncer de três lagoas, no período de 2014 a 2018.** Home > Vol 6, No 2 < Oliveira, 2020.

O'BRIEN ,C; DEMPSEY, O; KENNEDY, M.J. **Febrile neutropenia risk assessment tool: Improving clinical outcomes for oncology patients.** Eur J Oncol Nurs. [Internet], 2014.

ORNELAS-SANCHÉZ, M. et al. **Golden Hour a capacity-building initiative to decrease life-threating complications related to neutropenic fever in patients with hematologic malignancies in low- and middle-income countries.** Nov;2(Suppl1):63-6. Blood Adv, 2018.

PAULUS, S; SIMON, D. **Febrile neutropenia in children with cancer.** vol. 634 (2009): 185-204. Advances in experimental medicine and biology, 2009.

PEREIRA, G.R; LIMA, M.C. **Neutropenia febril: revisão da literatura em pacientes oncológicos.** Edição: n.3, v.1, artigo nº 09, p. 116 – 123. Revista Interdisciplinar do Pensamento Científico, Janeiro/Junho 2017.

RODRIGUEZ, P;M; PANEQUE, P.M.O; CONZÁLEZ, P.J. **Importancia del mapa microbiológico en el tratamiento antibiótico empírico de pacientes hematológicos con Neutropenia Febril.** Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet], 2021.

SBP, Sociedade Brasileira de Pediatria. **Diretrizes para o manejo inicial da Neutropenia Febril, pós quimioterapia, em crianças e adolescentes com câncer.** Departamento Científico de Oncologia, 2018.

SCHELENZ, S; GILES, D; ABDALLAH, S. **Epidemiology, management and economic impact of febrile neutropenia in oncology patients receiving routine care at a regional UK cancer centre.** Jul;23(7):1889-93. Ann Oncol., 2012.

THURSKY, K.A; WORTH, L.J. **Can mortality of cancer patients with fever and neutropenia be improved?** Curr Opin Infect Dis, 2015.

TORRES, VBL; SOARES, M. **Pacientes com neoplasias hematológicas internados nas unidades de terapia intensiva: novos desafios para o intensivista.** 27(3): 193-195. Rev. bras. ter. intensiva, 2015.